

УЛЬТРАДИСПЕРСНЫЕ АЛМАЗЫ ДЕТОНАЦИОННОГО СИНТЕЗА КАК СРЕДСТВО КОРРЕКЦИИ ПРОЦЕССОВ ПЕРОКСИДАЦИИ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ РОСТЕ

**Шугалей И.В.*⁽¹⁾, Дубяго Н.П.⁽¹⁾, Львов С.Н.⁽²⁾, Красногорский И.Н.⁽²⁾, Балашов Л.Д.⁽²⁾
Илюшин М.А.⁽¹⁾, Целинский И.В.⁽¹⁾, Долматов В.Ю.⁽³⁾.**

⁽¹⁾Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., д. 26, Санкт-Петербург, 190013, Россия

⁽²⁾Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, Россия

⁽³⁾ЗАО "Алмазный центр", Советский пр., д. 33-а, Санкт-Петербург, Россия

* Факс: (812) 3164657, E-mail: ilyushin@lti-gti.ru

Хорошо известно, что канцерогенез сопровождается нарушениями в соотношении анти- и прооксидантов в организме, изменением уровня активных форм кислорода (АФК), а также изменениями в протекании радикальных процессов в организме-опухоленосителе [1].

Экспериментально установлены значительные изменения в уровне процессов пероксидации у животных при развитии лимфосаркомы Плисса. На терминальной стадии развития опухоли наблюдается умеренное падение уровня иницированного перекисного окисления белков в плазме и рост иницированного перекисного окисления белков в эритроцитах по сравнению с интактной группой.

То есть развитие опухоли приводит к перераспределению АФК между различными мишенями, вызывая нарушения процессов пероксидации на организменном уровне. При указанных нарушениях показана терапия антиоксидантами. Известно, что пространственно затрудненные фенолы эффективно тормозят рост злокачественных новообразований [1]. Наиболее хорошо изученным цитостатиком фенольного ряда является ионол. Классические антиоксиданты обычно имеют в своей структуре фрагменты $-\text{OH}$ и $-\text{NH}_2$. Штатный противоопухолевый препарат – доксорубин – также обладает указанными структурными особенностями.

Ультрадисперсные алмазы детонационного синтеза (УДА) представляют собой наноразмерный материал, зерно которого имеет высокофункционализированную поверхность, обеспечивающую разнообразие химических свойств. На поверхности частиц УДА присутствуют гетероциклические фрагменты, функциональные группы: $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ и $-\text{NH}_2$ [2].

Таким образом, можно было ожидать аналогичного действия указанных препаратов.

Антиоксидантная активность ионола хорошо известна [1]. Что касается антиоксидантного эффекта УДА, то он оценивался по способности подавлять иницированную хемилюминесценцию в суспензии липосом. Таким образом, можно было ожидать корректирующего действия со стороны УДА по отношению к существенно измененным перекисным процессам при злокачественном росте.

Особое преимущество УДА состоит в том, что они нетоксичны ($\text{LD}_{50} > 7000$ мг/кг, per os), а также в том, что они обладают уникальным сочетанием функциональных групп на поверхности наночастиц, получить которое не представляется возможным в индивидуальном химическом соединении [2]. Кроме того, для УДА в предварительных ограниченных опытах на больных, страдающих различными формами рака IV стадии, был отмечен положительный эффект при их применении [2].

Учитывая потенциальную способность ионола, доксорубина и УДА влиять на перекисные процессы, было проведено исследование изменений уровня перекисного окисления белков в крови здоровых животных под влиянием перечисленных препаратов. Установлено, что введение всех перечисленных препаратов приводит к снижению уровня иницированного перекисного окисления белков в плазме, мало изменяя этот показатель в эритроцитах. Спонтанное перекисное окисление белков также существенно снижается под влиянием перечисленных препаратов, причем падение показателя имеет место как в плазме, так и в эритроцитах.

Введение животным-опухоленосителям антиоксидантов: ионола, цитостатика –

доксорубина и УДА существенно изменяло картину перекисидации белков. Введение всех этих препаратов приводило к дополнительному умеренному падению уровня инициированного перекисного окисления белков плазмы и падению уровня инициированного перекисного окисления белков эритроцитов. Однако в случае введения цитостатика доксорубина наблюдался рост уровня инициированного перекисного окисления белков в сравнении с интактной группой и группой животных-опухоленосителей, не получавшей никакого лечения. То есть при развитии опухолевого процесса наблюдается перераспределение АФК между плазмой и эритроцитами и лишь доксорубин способен изменить это перераспределение. Ионол и УДА лишь снижают уровень перекисидации белков в целом.

Что касается спонтанной перекисидации белков, то при развитии лимфосаркомы наблюдается резкий рост уровня перекисидации белков в эритроцитах и отсутствие изменений в уровне перекисного окисления белков плазмы крови. На фоне лечения УДА и доксорубином происходит снижение уровня перекисного окисления белков в эритроцитах. При лечении ионолом не выявлено достоверных изменений спонтанного перекисного окисления белков в эритроцитах по сравнению с группой, не получавшей никакого лечения. Изменения спонтанной перекисидации белков плазмы крови носят несколько иной характер: по сравнению с интактной группой на терминальной стадии развития опухоли наблюдается умеренное падение уровня спонтанного перекисного окисления белков. На фоне лечения доксорубином и ионолом имеет место заметное снижение уровня спонтанного перекисного окисления белков в плазме по сравнению с группой, не получавшей лечения. Введение животным-опухоленосителям УДА приводит к значительному росту спонтанного перекисного окисления белков по сравнению с группой, не получавшей лечения, и данный показатель превышает таковой для группы интактных животных.

При развитии лимфосаркомы Плисса общий уровень инициированной перекисидации белков (суммарно в плазме и эритроцитах) незначительно возрастает, а на фоне лечения ионолом и УДА наблюдается снижение уровня суммарной инициированной перекисидации. Лечение доксорубином приводит к заметному росту суммарного уровня инициированной перекисидации. Для спонтан-

ной перекисидации белков установлено, что при развитии лимфосаркомы имеет место аналогичный инициированному рост суммарной перекисидации белков. Уровни спонтанного перекисного окисления белков на фоне лечения ионолом и УДА близки к таковому в интактной группе.

Лечение доксорубином приводит к заметному снижению суммарной спонтанной перекисидации белков. Таким образом, на фоне лечения происходит перераспределение АФК между множеством клеточных мишеней. Просуммировав все виды перекисного окисления белков, можно заключить, что общий уровень перекисидации белков на терминальных стадиях роста лимфосаркомы Плисса превышает таковой в интактной группе. На фоне лечения доксорубином, ионолом и УДА достигается умеренное снижение уровня перекисидации. Причем при выбранных терапевтических дозах уровень снижения перекисидации белков различается незначительно.

Одновременно наблюдается значительный рост перекисного окисления липидов как в эритроцитах, так и в плазме. При этом наиболее резкий рост уровня перекисидации липидов дает введение доксорубина. УДА в ряду обследованных препаратов занимает промежуточное положение. Возможно, введение указанных препаратов вызывает интенсивную деструкцию клеток опухолевой ткани, что и проявляется в росте уровня перекисидации липидов.

Существенное изменение перекисных процессов при канцерогенезе, а также под влиянием использованных в данной работе противоопухолевых препаратов должно привести к изменению активности антиоксидантных ферментов как при развитии опухоли, так и на фоне лечения.

В предварительных опытах показано, что имеет место существенное изменение активности ключевого фермента антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы – под действием доксорубина, что является серьезным недостатком данного препарата.

Литература

1. Эмануэль Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М., Наука, 1977.
2. Долматов В.Ю. Ультрадисперсные алмазы детонционного синтеза. Санкт-Петербург, СПбГПУ, 2003.